

CIRCULAR Nº 07 / 2004

=====

INVESTIGACIONES CLÍNICAS CON PRODUCTOS SANITARIOS

DEPENDENCIA: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

CONTENIDO: Regulación de las investigaciones clínicas con productos sanitarios

ÁMBITO DE APLICACIÓN: Consejerías de Sanidad de las CCAA (Comités Éticos de Investigación Clínica). INGESA. Ministerio de Defensa. Industria de Productos Sanitarios: FENIN. ANIEL. ANFANS. AFILCO. AEFLEC. Otras asociaciones y colectivos de los sectores afectados.

=====

INTRODUCCIÓN

La realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios en España se encuentra regulada mediante un conjunto de disposiciones, que establecen los objetivos de las investigaciones, los principios éticos y metodológicos que deben seguirse en las mismas (similares a los que se aplican en las investigaciones clínicas con medicamentos), el procedimiento a seguir para solicitar su autorización administrativa y la documentación que es preciso aportar por parte de los promotores de estas investigaciones.



En el año 2001, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios elaboró la Circular 3/01, que pretendía facilitar a los agentes implicados la obtención de la mencionada autorización, detallando el procedimiento a seguir e incorporando modelos orientativos para la cumplimentación de los trámites necesarios, en orden a incrementar la eficacia de las actuaciones.

Con motivo de la derogación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre ensayos clínicos con medicamentos, y su sustitución por el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, resultado de la transposición de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, ha sido preciso sustituir la anterior Circular 3/01 por la actual, con el objeto de clarificar lo dispuesto en la Disposición Adicional única del mencionado RD 223/2004, según la cual “los ensayos clínicos con productos sanitarios se registrarán por los principios recogidos en este real decreto en lo que les resulte de aplicación”.

Asimismo, la presente Circular incorpora otras disposiciones que son igualmente aplicables a las investigaciones clínicas con productos sanitarios y que se recogen en el anexo A de esta Circular, algunas de ellas de reciente publicación, como es el caso de la norma UNE-EN ISO 14155, partes 1 y 2, relativa a las investigaciones clínicas de productos sanitarios en sujetos humanos.

CONSIDERACIONES PRELIMINARES

Consideraciones preliminares

De acuerdo con lo dispuesto en la Disposición Adicional única del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, según la cual “los ensayos clínicos con productos sanitarios se registrarán por los principios recogidos en este real decreto en lo que les resulte de aplicación”, a continuación se presenta el texto del mencionado Real Decreto 223/2004 que resulta de aplicación a los productos sanitarios. Se ha mantenido la estructura de dicho real decreto con el fin de facilitar su seguimiento por los agentes implicados.

1. Las referencias, a lo largo del texto, a los medicamentos, deberán entenderse, por analogía, referidas a los “*productos sanitarios*”.
2. Las referencias, a lo largo del texto, a los ensayos clínicos, deberán entenderse, por analogía, referidas a las “*investigaciones clínicas*”.
3. Todas las referencias a ensayos clínicos con medicamentos se han sustituido por “*investigaciones clínicas con productos sanitarios*”.
4. En la revisión realizada, se han examinado uno a uno cada uno de los artículos, indicándose cuáles son aplicables y cuáles no, a los productos sanitarios, resultando 3 posibilidades: 1º Son aplicables por completo. 2º Son aplicables por analogía. 3º No son aplicables y se propone un texto alternativo aplicable a los productos sanitarios.
5. Seguidamente se recoge el texto alternativo aplicable a los productos sanitarios.
6. La parte del texto que sigue siendo aplicable permanece tal cual, mientras que las partes con texto alternativo se han destacado en negrita y cursiva.

Tanto el texto de esta Circular como el FORMULARIO DE DATOS BÁSICOS DE LA SOLICITUD estarán accesibles en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.agemed.es/>

ÍNDICE

<u>INTRODUCCIÓN</u>	1
<u>CONSIDERACIONES PRELIMINARES</u>	3
<u>TEXTO DEL RD 223/2004, de 6 de febrero, APLICABLE A LAS INVESTIGACIONES CLÍNICAS CON PRODUCTOS SANITARIOS</u>	7
Capítulo I: Disposiciones generales:	7
Art. 1. Ámbito de aplicación	7
Art. 2. Definiciones	8
Capítulo II: Protección de los sujetos de la <i>investigación</i>	11
Art. 3. Postulados éticos	11
Art. 4. De las <i>investigaciones</i> clínicas con menores	13
Art. 5. De las <i>investigaciones</i> clínicas con adultos incapacitados	14
Art. 6. De las <i>investigaciones</i> clínicas sin beneficio directo para la salud de los sujetos	15
Art. 7. Del consentimiento informado	15
Art. 8. Del seguro de los sujetos de las <i>investigaciones</i>	18
Capítulo III: De los Comités Éticos de Investigación Clínica	19
Art. 9. Del Centro Coordinador de los Comités Éticos de Investigación Clínica	19
Art. 10. Funciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica	20
Art. 11. Acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica	20
Art. 12. Composición de los Comités Éticos de Investigación Clínica	20
Art. 13. Requisitos mínimos respecto a los medios e Infraestructura de los Comités Éticos de Investigación Clínica	21
Art. 14. Normas generales de funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica	21
Capítulo IV: De la intervención sobre las <i>investigaciones</i> clínicas con <i>productos sanitarios</i>	23
Sección 1: Disposiciones comunes	23
Art. 15. Requisitos para la realización de las <i>investigaciones</i> Clínicas	23
Sección 2: Del dictamen de los Comités Éticos de Investigación Clínica	24
Art. 16. Iniciación del procedimiento	24
Art. 17. Criterios de evaluación para la emisión del dictamen	25
Art. 18. Procedimiento para la emisión del dictamen en <i>Investigaciones unicéntricas</i>	26
Art. 19. Dictamen único en <i>investigaciones clínicas</i> multicéntricas	26

Sección 3: De la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	26
Art. 20. Iniciación del procedimiento	26
Art. 21. Validación de la solicitud	27
Art. 22. Procedimiento ordinario	28
Art. 23. Procedimientos especiales	28
Art. 24. Productos en fase de investigación clínica (PEI)	29
Art. 25. Modificación de las condiciones de autorización de las <i>investigaciones</i> clínicas	29
Art. 26. Suspensión y revocación de la autorización de las <i>investigaciones</i> clínicas	30
Art. 27. Informe final de la <i>investigación</i> clínica	31
Capítulo V: Del uso compasivo	32
Art. 28. Uso compasivo de <i>productos sanitarios</i>	32
Art. 29. Continuación del tratamiento tras la finalización de la <i>investigación</i> clínica	33
Capítulo VI: Aspectos económicos	33
Art. 30. Aspectos económicos de la <i>investigación</i> clínica	33
Capítulo VII: <i>Productos sanitarios</i> en investigación	34
Art. 31. Fabricación	34
Art. 32. Importación	34
Art. 33. Etiquetado y <i>manual de instrucciones. Muestras.</i>	35
Capítulo VIII: Consideraciones éticas	35
Art. 34: Consideraciones éticas	35
Art. 35. Promotor	35
Art. 36. Monitor	35
Art. 37. Investigador	36
Art. 38. Publicaciones	36
Art. 39. Archivo de la documentación de la <i>investigación</i> clínica	36
Capítulo XI: Inspecciones	36
Art. 40. Inspecciones	36
Capítulo X: Comunicaciones	37
Art. 41. Bases de datos	37
Capítulo XI: De la vigilancia de la seguridad de los <i>productos sanitarios</i> en investigación	38
Art. 42: Obligaciones de los investigadores en el registro y comunicación de acontecimientos adversos	38
Art. 43: Obligaciones del promotor en el registro, evaluación Y comunicación de acontecimientos adversos	39
Art. 44: Notificación expeditiva de casos individuales de <i>acontecimientos adversos</i> a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	39
Art. 45. Notificación expeditiva de casos individuales de <i>acontecimientos adversos</i> a los órganos competentes de	

las Comunidades Autónomas	41
Art. 46. Notificación expeditiva de casos individuales de <i>acontecimientos adversos</i> a los Comités Éticos de Investigación Clínica	41
Art. 47. Informes periódicos de seguridad	42
Capítulo XII: Infracciones	43
Art. 48. Infracciones administrativas en materia de <i>investigaciones</i> clínicas	43
Disposición adicional única: <i>Investigaciones clínicas</i> con productos sanitarios	43
Disposición transitoria primera: Régimen transitorio.	43
Disposición transitoria segunda: Aplicación del Real Decreto 223/2004 al ámbito de los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas.	43
Disposición derogatoria única: Derogación normativa.	44
Disposición final primera: Título habilitante.	44
Disposición final segunda: Facultad de desarrollo.	44
Disposición final tercera: Entrada en vigor	45
<u>ANEXOS:</u>	
ANEXO A. DISPOSICIONES BÁSICAS DE APLICACIÓN A LAS INVESTIGACIONES CLÍNICAS CON PRODUCTOS SANITARIOS.	46
ANEXO B. FORMULARIO DE DATOS BÁSICOS DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS CON PRODUCTOS SANITARIOS.	48
ANEXO C. DOCUMENTACIÓN A ADJUNTAR A LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS CON PRODUCTOS SANITARIOS	53
ANEXO 1. MODELO DE DECLARACIÓN DEL FABRICANTE DE CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS ESENCIALES	59
ANEXO 2. MODELO DE DECLARACIÓN DEL PROMOTOR RELATIVA A LOS PRODUCTOS DESTINADOS A INVESTIGACIONES CLÍNICAS.	60

TEXTO DEL RD 223/2004, de 6 de febrero, APLICABLE A LAS INVESTIGACIONES CLÍNICAS CON PRODUCTOS SANITARIOS

CAPÍTULO I

DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 1. Ámbito de aplicación

1. El Real Decreto 223/2004 se aplicará a las investigaciones clínicas con productos sanitarios que se realicen en España, de acuerdo con la definición de producto sanitario del artículo 3 del Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios y del artículo 2 del Real Decreto 634/1993, de 3 de mayo, sobre productos sanitarios implantables activos.

El Real Decreto 223/2004 no se aplicará a los productos sanitarios para diagnóstico in vitro, que se registrarán por su normativa específica.

Se encuentran reguladas por el Real Decreto 223/2004 y necesitan de autorización previa de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios las investigaciones clínicas realizadas con productos sanitarios que no ostentan el mercado CE con los objetivos¹ de:

- Verificar que, en condiciones normales de utilización, las prestaciones de los productos corresponden a las atribuidas por el fabricante.*
- Determinar los posibles efectos secundarios indeseables en condiciones normales de utilización y evaluar si éstos constituyen riesgos en relación con las prestaciones atribuidas al producto.*

Igualmente se encuentran reguladas por el Real Decreto 223/2004 y necesitan de autorización previa de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios las investigaciones clínicas realizadas con productos sanitarios con marcado CE en los casos

¹ Véase el Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo (BOE 24.4.96): Anexo X: 2.1.
Véase asimismo el Real Decreto 634/1993, de 3 de mayo (BOE 27.5.93): Anexo VII: 2.1.

en que dichas investigaciones tengan por objeto evaluar la utilización de los productos en una indicación diferente de las contempladas en el procedimiento pertinente de evaluación de la conformidad, de acuerdo con los objetivos antes citados.²

A estos efectos, no tendrá la consideración de *investigación clínica* la administración de un *producto sanitario* en investigación a un solo paciente, en el ámbito de la práctica médica habitual y con el único propósito de conseguir un beneficio terapéutico para el paciente, que se registrará por lo dispuesto sobre uso compasivo en el artículo 28.

La práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico no ampararán, en ningún caso, *investigaciones clínicas* no autorizadas ni la utilización de remedios secretos o no declarados a la autoridad sanitaria.

2. En el caso de que las investigaciones clínicas se realicen con productos que ostenten marcado CE, no les resultará de aplicación lo dispuesto en los artículos 20, 21, 22, 23, 25, 31, 32 y 33.2 de esta Circular, salvo que dichas investigaciones tengan por objeto utilizar los productos en una indicación diferente de la contemplada en el procedimiento pertinente de evaluación de la conformidad.

En este caso, seguirán siendo aplicables las disposiciones correspondientes del Anexo X del RD 414/96, con excepción del apartado 2.4.

Artículo 2. Definiciones

A efectos del Real Decreto 223/2004 y de acuerdo con lo dispuesto en la Norma Técnica UNE-EN ISO 14155, se aplicarán las siguientes definiciones:

a) Producto sanitario:

Cualquier instrumento, dispositivo, equipo, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los programas informáticos que intervengan en su buen

² Véase el Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo (BOE 24.4.96): Art. 19.1, en su nueva redacción dada por el Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre (BOE 30.9.00).

Véase asimismo el Real Decreto 634/1993, de 3 de mayo (BOE 27.5.93): Art. 7.4, en su nueva redacción dada por el Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre (BOE 30.9.00).

funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de:

- *diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad*
- *diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia*
- *investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico*
- *regulación de la concepción*

y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios.

b) Investigación clínica:

Cualquier estudio sistemático diseñado y planificado en sujetos humanos efectuado para verificar la seguridad y/o prestaciones de un producto específico.

c) Centro de investigación:

Institución o lugar en el que se lleva a cabo la investigación clínica.

d) Investigación multicéntrica:

Investigación clínica que se ejecuta con un único plan de investigación clínica y que se realiza en dos o más centros.

e) Promotor:

Individuo u organización que asume la responsabilidad de la iniciación y/o puesta en práctica de una investigación clínica.

NOTA: *Cuando un investigador clínico de forma independiente inicia, pone y práctica y asume la total responsabilidad de una investigación clínica, el investigador clínico asume también el papel de promotor.*

f) Organización de investigación por contrato (CRO):

Persona u organización contratada por el promotor para realizar una o varias de las funciones o deberes del promotor en relación con la investigación clínica.

g) Monitor:

Individuo designado por el promotor, responsable de evaluar el cumplimiento por el investigador del plan de investigación clínica y de notificar al promotor el progreso de la investigación clínica, incluyendo el cumplimiento de los investigadores.

h) Investigador clínico:

Profesional cualificado responsable de la ejecución de una investigación clínica y que asume la responsabilidad clínica del bienestar de los sujetos participantes en el estudio.

i) Investigador clínico principal:

Investigador clínico responsable de la organización de la investigación clínica en un centro.

j) Investigador clínico coordinador:

Investigador clínico que es nombrado por el promotor para coordinar el trabajo en una investigación clínica multicéntrica.

k) Cuaderno o manual del investigador clínico:

Compilación de la información clínica y no clínica sobre los productos objeto de la investigación, que es relevante para la investigación en sujetos humanos.

l) Plan de investigación clínica (PIC):

Documento que incluye la justificación, objetivos, diseño y análisis propuesto, metodología, seguimiento, ejecución y registro de datos de la investigación clínica.

m) Sujeto de la investigación clínica:

Individuo que participa en una investigación clínica, después de haber otorgado libremente su consentimiento informado ya sea como receptor de un producto en fase de investigación clínica o de un producto utilizado como control.

n) Consentimiento informado:

Confirmación documentada y legalmente efectiva del acuerdo voluntario de un sujeto (o de su representante legal, en caso de incapacidad del sujeto) para participar en una investigación clínica particular, después de habersele facilitado al sujeto información sobre todos los aspectos de la investigación clínica que son pertinentes para la decisión de participar del sujeto, así como sobre su derecho a revocar su consentimiento en cualquier momento.

o) Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC):

Organismo competente independiente y adecuadamente constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos de la investigación, mediante la emisión de un dictamen favorable de forma previa a la realización de las investigaciones clínicas.

ñ) Acontecimiento o episodio adverso:

Cualquier episodio médico no deseado que se produzca en un sujeto en el curso de la investigación, sin que necesariamente exista una relación con el producto en estudio.

p) Efecto adverso:

Cualquier respuesta no deseada e inesperada a un producto sanitario.

Nota1: Se incluye cualquier episodio que resulte de las insuficiencias o la inadecuación de las instrucciones de uso o utilización del producto.

Nota2: Se incluye cualquier episodio que sea resultado de un error del usuario.

q) Acontecimiento o episodio adverso grave:

Cualquier episodio adverso que:

- 1. Dio lugar a una muerte;*
- 2. Dio lugar a un deterioro grave de la salud del sujeto que:*
 - produjo una enfermedad o lesión con riesgo de pérdida de la vida*
 - produjo una deficiencia permanente de una estructura o una función corporal*
 - precisó la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización existente*

- *precisó una intervención médica o quirúrgica para impedir una deficiencia permanente de una estructura o una función corporal.*

3. *Dio lugar a angustia fetal, muerte fetal o a una anomalía congénita o un defecto de nacimiento.*

r) *Informe final:*

Descripción, resultados y evaluación de la investigación clínica después de haberse completado.

s) *Inspección:*

Revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con la investigación clínica y que puedan encontrarse en el lugar a la investigación, en las instalaciones del promotor, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar.

CAPÍTULO II

PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS DE LA INVESTIGACIÓN

Artículo 3. Postulados éticos.

1. Sólo se podrá iniciar una *investigación clínica* cuando el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hayan considerado que los beneficios esperados para el sujeto de la investigación y para la sociedad justifican los riesgos; asimismo, sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio.

2. Las *investigaciones clínicas* se realizarán en condiciones de respeto a los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos. En particular, se deberá salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad la protección de sus datos, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Se obtendrá y documentará el consentimiento informado de cada uno de los sujetos de la *investigación*, libremente expresado, antes de su inclusión en la *investigación* en los términos previstos en el artículo 7 *del Real Decreto 223/2004*.

3. Sólo se podrán realizar *investigaciones clínicas* cuando se cumplan todos los requisitos siguientes:

a) Disponer de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos preclínicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza la *investigación* son admisibles.

b) Que el estudio se base en los conocimientos disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en ella.

c) Que los riesgos e inconvenientes previsibles para los sujetos de la *investigación* se hayan ponderado con respecto a los beneficios previsibles para cada sujeto de la *investigación* y futuros pacientes.

4. Con el fin de garantizar una protección óptima de la salud y los derechos de los sujetos, no se podrán llevar a cabo investigaciones obsoletas o repetitivas.

5. La *investigación clínica* debe estar diseñada para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad o grado de desarrollo del sujeto; tanto el umbral de riesgo como el grado de incomodidad deben ser definidos de forma específica y monitorizados durante la *investigación*, especialmente cuando los sujetos de la *investigación* sean menores, adultos incapacitados o constituyan una población especialmente vulnerable en razón de su situación económica, médica o social.

6. El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en la *investigación* se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y constará expresamente en el consentimiento informado.

7. La atención sanitaria que se dispense y las decisiones médicas que se adopten sobre los sujetos serán responsabilidad de un médico debidamente cualificado o, en su caso, de un odontólogo cualificado, *o bien de otro profesional adecuadamente cualificado*.

8. Los sujetos participantes en *investigaciones clínicas* sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas. La cuantía de la compensación económica estará en relación con las características de la *investigación*, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico.

9. La contraprestación que se hubiere pactado por el sometimiento voluntario a la *investigación* se percibirá en todo caso, si bien se reducirá equitativamente según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que decida revocar su consentimiento y abandonar la *investigación*.
10. En los casos extraordinarios de *investigaciones* sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación en menores e incapaces, para evitar la posible explotación de estos sujetos, no se producirá ninguna compensación económica por parte del promotor, a excepción del reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación del sujeto en la *investigación*.
11. Los sujetos que participen en *investigaciones* con un posible beneficio potencial directo para el sujeto de investigación o sus representantes legales únicamente podrán recibir del promotor el reintegro de los gastos extraordinarios pérdidas de productividad que se deriven de su participación en la *investigación*.
12. Los sujetos de la *investigación* dispondrán de un punto donde puedan obtener mayor información sobre la *investigación*, que constará en la hoja de información para el sujeto.

Artículo 4. De las investigaciones clínicas con menores.

Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en el artículo anterior, sólo se podrán realizar *investigaciones clínicas* en menores de edad cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones especiales:

13. Que las *investigaciones* sean de interés específico para la población que se investiga, y sólo cuando dicha *investigación* sea esencial para validar datos procedentes de *investigaciones* clínicas efectuadas en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la *investigación* deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el menor o bien ser de naturaleza tal que sólo pueda ser realizada en menores.
- b) Que el bienestar del sujeto prevalezca siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad y existan datos que permitan prever que los beneficios esperados superan los riesgos o que el riesgo que conlleva la *investigación* es mínimo.

- c) Que la obtención del consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el artículo 7.3.
- d) Que el *plan de investigación clínica* sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en pediatría o que haya recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.

Artículo 5. De las investigaciones clínicas con adultos incapacitados.

Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en el artículo 3, sólo se podrán realizar *investigaciones clínicas* en adultos que no estén en condiciones de dar su consentimiento informado y que no lo hayan dado con anterioridad al comienzo de su incapacidad, cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones especiales:

- a) Que las *investigaciones* sean de interés específico para la población que se investiga, y dicha *investigación* sea esencial para validar datos procedentes de investigaciones clínicas efectuadas en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la *investigación* deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el adulto incapaz, que ésta le debilite o ponga en peligro su vida.
- b) Que el bienestar del sujeto prevalezca sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que reporta algún beneficio al paciente que prevalezca sobre los riesgos o no produzca ningún riesgo.
- c) Que el consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el artículo 7.3. En todo caso, los sujetos no deben haberse negado a dar su consentimiento informado con anterioridad al comienzo de su incapacidad.
- d) Que el *plan de investigación clínica* sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en la enfermedad en cuestión o que haya recabado asesoramiento de este tipo de expertos sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la enfermedad y del grupo de pacientes afectado.

Artículo 6. De las *investigaciones clínicas* sin beneficio directo para la salud de los sujetos.

1. En las *investigaciones clínicas* sin beneficio potencial directo para la salud de los sujetos participantes, el riesgo que estos sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad.

2. En menores y en sujetos incapacitados podrán realizarse *investigaciones* sin beneficio potencial directo para el sujeto únicamente si, además de tenerse en cuenta lo dispuesto en los artículos 4 y 5, el Comité Ético de Investigación Clínica considera que se cumplen los siguientes requisitos:

- a) Que se adoptan las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo.
- b) Que las intervenciones a que van a ser sometidos los sujetos de la *investigación* son equiparables a las que corresponden a la práctica médica habitual en función de su situación médica, psicológica o social.
- c) Que de la *investigación* se pueden obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.
- d) Que estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.
- e) Que existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el artículo 7.

3. En mujeres gestantes o en período de lactancia, sólo se podrán realizar *investigaciones clínicas* sin beneficio potencial directo cuando el Comité Ético de Investigación Clínica concluya que no suponen ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño, y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

Artículo 7. Del consentimiento informado.

1. La obtención del consentimiento informado debe tener en cuenta los aspectos indicados *en esta Circular, en la Declaración de Helsinki y sus modificaciones, en la norma técnica UNE-EN ISO 14155 y en las Instrucciones para la realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo*

2. El sujeto de la investigación deberá otorgar su consentimiento después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, los objetivos de la investigación, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y después de haber sido informado de su derecho a retirarse de la investigación en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno.

El consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento. La hoja de información contendrá únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos, y estará redactada en la lengua propia del sujeto.

3. Cuando el sujeto de la *investigación* no sea una persona capaz para dar su consentimiento o no esté en condiciones de hacerlo, la decisión deberá adoptarse teniendo en cuenta lo indicado en este artículo.

a) Si el sujeto de la investigación es menor de edad:

1º Se obtendrá el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del menor; el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio alguno para él. Cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en la *investigación*.

2º El menor recibirá, de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre la *investigación*, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento.

3º El investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en la investigación o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida.

4º El promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de las investigaciones clínicas cuya población incluya a menores.

b) Si el sujeto es un adulto sin capacidad para otorgar su consentimiento informado:

1º Deberá obtenerse el consentimiento informado de su representante legal, tras haber sido informado sobre los posibles riesgos e incomodidades y

beneficios de la *investigación*. El consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del sujeto y podrá ser retirado en cualquier momento sin perjuicio para éste.

2º Cuando las condiciones del sujeto lo permitan, éste deberá prestar además su consentimiento para participar en la *investigación*, después de haber recibido toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. En este caso, el investigador deberá tener en cuenta la voluntad de la persona incapaz de retirarse de la *investigación*.

4. Cuando la *investigación clínica* tenga un interés específico para la población en la que se realiza dicha investigación y lo justifiquen razones de urgencia en la administración del *producto sanitario* en investigación, podrá someterse a un sujeto a una *investigación clínica* sin obtener el consentimiento previo en los siguientes casos:

- a) si existe un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto, se carece de una alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica y no es posible obtener su consentimiento o el de su representante legal. En este caso, siempre que las circunstancias lo permitan, se consultará previamente a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.
- b) Si el sujeto no es capaz para tomar decisiones debido a su estado físico o psíquico y carece de representante legal. En este caso, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

En ambos casos, esta eventualidad y la forma en que se procederá debe hallarse prevista en la documentación de la *investigación clínica* aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica, y el sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en la *investigación* si procediera.

5. El sujeto participante en una *investigación clínica*, o su representante legal, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para el sujeto participante responsabilidad ni perjuicio alguno.

Artículo 8. Del seguro u otra garantía financiera de los sujetos de la *investigación*.

1. Solo podrá realizarse una *investigación clínica con productos sanitarios* si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia de la *investigación* puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse, salvo que se trate de *investigaciones que tengan por objeto utilizar los productos en la indicación contemplada en el procedimiento pertinente de evaluación de la conformidad* y el Comité Ético de Investigación Clínica considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en la investigación suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

2. El promotor de la *investigación* es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad o de la garantía financiera y éstos cubrirán las responsabilidades del promotor, del investigador principal y sus colaboradores, y del hospital o centro donde se lleve a cabo la *investigación clínica*.

3. En el supuesto previsto al final del apartado 1 de este artículo, cuando no se concierte seguro u otra garantía financiera o, por cualquier circunstancia, el seguro o la garantía financiera concertados no cubran enteramente los daños, el promotor de la *investigación clínica*, el investigador principal y el hospital o centro donde se realice la *investigación* serán responsables solidariamente, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido a la *investigación*, así como de los perjuicios económicos que se deriven, incumbiéndoles la carga de la prueba de que no son consecuencia de la *investigación clínica* o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante su realización. Ni la autorización administrativa, ni el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica eximirán de responsabilidad al promotor de la *investigación clínica*, al investigador principal y sus colaboradores o al hospital o centro donde se realice la *investigación clínica* en estas circunstancias.

4. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud del sujeto de la *investigación* durante su realización y en el año siguiente a la terminación del tratamiento, se han producido como consecuencia de la

investigación. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto de la *investigación* está obligado a probar el nexo entre la investigación y el daño producido.

5. A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en este artículo, serán objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto sometido a la *investigación clínica*, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que éste no sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de las reacciones adversas propias del *producto sanitario con el que se ha tratado* dicha patología, así como la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

6. El importe mínimo que en concepto de responsabilidad estará garantizado será de 250.000 euros por sujeto sometido a *investigación clínica*, como indemnización a tanto alzado. En caso de que la indemnización se fije como renta anual constante o creciente, el límite de la cobertura del seguro o de la garantía financiera será de al menos 25.000 euros anuales por cada sujeto sometido a la *investigación clínica*, pudiéndose establecer como capital asegurado máximo de la garantía financiera un sublímite por *investigación clínica* y año de 2.500.000 euros.

Se autoriza al Ministerio de Sanidad y Consumo para revisar los límites anteriormente establecidos.

7. Cuando el promotor e investigador principal sean la misma persona y la *investigación clínica* se realice en un centro sanitario dependiente de una Administración Pública, ésta podrá adoptar las medidas que considere oportunas para facilitar la garantía de los riesgos específicos derivados de la *investigación* en los términos señalados en los apartados anteriores, con el objeto de fomentar la investigación.

CAPÍTULO III

DE LOS COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Artículo 9

Del Centro Coordinador de los Comités Éticos de Investigación Clínica

No aplicable a los productos sanitarios.

Artículo 10.

Funciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

Los Comités Éticos de Investigación Clínica desempeñarán las siguientes funciones:

- a) Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de las *investigaciones clínicas* que les sean remitidas, de conformidad con lo establecido en la Sección 2ª del Capítulo IV.
- b) Evaluar las modificaciones relevantes de las *investigaciones clínicas* autorizadas.
- c) Realizar un seguimiento de la *investigación*, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

Artículo 11.

Acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica

Los Comités Éticos de Investigación Clínica serán acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada comunidad autónoma, quien determinará el ámbito geográfico e institucional de cada comité. Dicha acreditación deberá ser renovada periódicamente por dicha autoridad sanitaria según los procedimientos y plazos que ésta determine. Tanto la acreditación inicial como sus renovaciones deberán ser notificadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 12.

Composición de los Comités Éticos de Investigación Clínica

1. El Comité Ético de Investigación Clínica deberá estar constituido por al menos nueve miembros, de manera que se asegure la independencia de sus decisiones, así como su competencia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extrahospitalaria.
2. Entre los miembros del citado Comité figurarán médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico; un farmacéutico de hospital y un Diplomado universitario en enfermería.

Al menos un miembro deberá ser independientes de los centros en los que se lleven a cabo proyectos de investigación que requieran la evaluación ética por parte del Comité.

Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser Licenciado en Derecho.

3. Se garantizará un sistema de renovación de miembros que permita nuevas incorporaciones de forma regular, a la vez que se mantiene la experiencia del Comité.
4. Tal como establece el artículo 4 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento, la pertenencia a un Comité Ético de Investigación Clínica será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de medicamentos y productos sanitarios.

Artículo 13.

Requisitos mínimos respecto a los medios e infraestructura de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

Las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas correspondientes asegurarán que cada Comité Ético de Investigación Clínica cuente al menos con los siguientes medios:

- a) Instalaciones específicas que permitan la realización de su trabajo de manera apropiada, en condiciones que garanticen la confidencialidad. Deberán disponer de un espacio apropiado para la secretaría del Comité, para la realización de las reuniones y para el manejo y archivo de documentos confidenciales.
- b) Equipamiento informático con capacidad suficiente para manejar toda la información generada por el Comité y disponibilidad de un sistema rápido de transmisión de información.
- c) Personal administrativo y técnico que permita al Comité poder ejercer de manera apropiada sus funciones.

Artículo 14.

Normas generales de funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

1. Ni el Comité Ético de Investigación Clínica ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor de la *investigación*.

2. Los Comités Éticos de Investigación Clínica deberán elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos normalizados de trabajo que como mínimo se referirán a:

- a) La composición y requisitos que deben cumplir sus miembros.
- b) La periodicidad de las reuniones, que al menos deberá ser mensual.
- c) El procedimiento para convocar a sus miembros.
- d) Los aspectos administrativos, incluyendo la documentación que debe presentarse.
- e) Los casos en que se pueda realizar una revisión rápida de la documentación correspondiente a una *investigación clínica* y el procedimiento que debe seguirse en estos casos.
- f) La evaluación inicial de los *planes de investigación clínica* y sistema de seguimiento de las *investigaciones*.
- g) Los mecanismos de toma de decisiones.
- h) La preparación y aprobación de las actas de las reuniones.
- i) El archivo y conservación de la documentación del comité y de la relacionada con las *investigaciones clínicas* evaluadas.

3. En los casos que exista Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, deberá formar parte del comité un miembro de cada una de ellas.

4. Cuando el Comité Ético de Investigación Clínica no reúna los conocimientos y experiencia necesarios para evaluar una determinada *investigación clínica*, recabará el asesoramiento de alguna persona experta no perteneciente al Comité, que respetará el principio de confidencialidad. De esta manera:

- a) Cuando el Comité evalúe *planes* de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios, contará con el asesoramiento de al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología que se vaya a evaluar.

- b) Cuando el Comité evalúe *investigaciones clínicas* que se refieran a menores o a sujetos incapacitados, contará con el asesoramiento de al menos una persona con experiencia en el tratamiento de la población a incluir en la *investigación*.
5. El investigador principal o los colaboradores de una *investigación clínica* no podrán participar en la evaluación ni en el dictamen de su propio *plan de investigación clínica*, aun cuando sean miembros del Comité.
6. Cada reunión del Comité quedará recogida en el acta correspondiente, en la que se detallarán como mínimo los miembros asistentes, que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en *el Real Decreto 223/2004* y la decisión adoptada sobre cada *investigación*.

CAPÍTULO IV

DE LA INTERVENCIÓN SOBRE LAS INVESTIGACIONES CLÍNICAS CON PRODUCTOS SANITARIOS

Sección 1: Disposiciones comunes

Artículo 15.

Requisitos para la realización de investigaciones clínicas

1. Para la realización de *investigaciones clínicas* con *productos sanitarios* se precisará del previo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, de la conformidad de cada uno de los centros donde la investigación vaya a realizarse y de la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El dictamen y la autorización citados en el párrafo anterior podrán solicitarse de forma simultánea o no, según las preferencias del promotor.

Sección 2:

Del dictamen de los Comités Éticos de Investigación Clínica

Artículo 16. Iniciación del procedimiento

1. El promotor deberá solicitar por escrito el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica, de acuerdo con las *Instrucciones para la realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo*.
2. La solicitud deberá acompañarse de la siguiente documentación:
 1. El *plan de investigación clínica*.³
 2. El manual del investigador.
 3. Los documentos referentes al consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el sujeto de la *investigación*.
 4. Los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
 5. Los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones.
 6. Las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en la *investigación clínica*, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro.
 7. Una copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera de la investigación clínica o un certificado de ésta, cuando proceda.
 8. En los casos previstos en el artículo 8.3. de ausencia de seguro o de seguro con cobertura parcial, deberá acompañarse documento firmado de asunción de responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia de la *investigación*.
 9. Los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos de la *investigación*.
 10. El compromiso de los *investigadores* que está previsto que participen en la *investigación*.

³ Para su elaboración, se tendrá en cuenta lo dispuesto en la norma técnica EN ISO 14155-2.

3. En el anexo B de la norma técnica UNE-EN ISO 14155-1 figura una relación de posible información relevante para los Comités Éticos de Investigación Clínica.

Artículo 17.

Criterios de evaluación para la emisión del dictamen.

1. El Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente evaluará el *plan de investigación clínica*, el manual del investigador y el resto de la documentación que acompañe a la solicitud y emitirá su dictamen tomando en consideración, en particular, las siguientes cuestiones:

- a) La pertinencia de la *investigación clínica*, teniendo en cuenta el conocimiento disponible.
- b) La pertinencia de su diseño para obtener conclusiones fundamentadas con el número adecuado de sujetos en relación con el objetivo del estudio.
- c) Los criterios de selección y retirada de los sujetos de la *investigación*, así como la selección equitativa de la muestra.
- d) La justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables para los sujetos de la *investigación*, para otros pacientes y para la comunidad, teniendo en cuenta el principio de protección de los sujetos de la *investigación* desarrollado en el artículo 3.
- e) La justificación del grupo control (ya sea placebo o un tratamiento activo)
- f) Las previsiones para el seguimiento de la investigación.
- g) La idoneidad del investigador y de sus colaboradores.
- h) La idoneidad de las instalaciones.
- i) La idoneidad de la información escrita para los sujetos de la *investigación* y el procedimiento de obtención del consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado.
- j) El seguro o la garantía financiera previstos para la *investigación*.
- k) Las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos de la *investigación* y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en el contrato previsto en el artículo 30.
- l) El plan previsto para el reclutamiento de los sujetos.

Artículo 18

Procedimiento para la emisión del dictamen en *investigaciones unicéntricas*

1. En el caso de las *investigaciones clínicas* unicéntricas, la solicitud se presentará ante el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente. Éste, en el plazo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo 17 de este Real Decreto y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al Promotor la admisión a trámite de la solicitud con indicación del calendario de evaluación o, en su caso, su inadmisión a trámite.
2. El Comité Ético de Investigación Clínica dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, para comunicar su dictamen motivado al promotor y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
3. Durante el periodo establecido en el apartado anterior el Comité podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor, en cuyo caso se interrumpirá el transcurso del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada.

Artículo 19

Dictamen único en *investigaciones clínicas multicéntricas*

No aplicable a los productos sanitarios.

En el caso de investigaciones clínicas multicéntricas, se aplicará el procedimiento establecido en el artículo 18.

Sección 3: **De la autorización de la Agencia Española de** **Medicamentos y Productos Sanitarios**

Artículo 20. Iniciación del procedimiento

1. La autorización de la investigación clínica deberá solicitarse mediante escrito del promotor y el investigador clínico principal dirigido al Director de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, *de acuerdo con las Instrucciones para la realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.*

La solicitud deberá acompañarse de *la documentación que se relaciona en el anexo C.*

2. La documentación correspondiente a la solicitud y las sucesivas comunicaciones que se realicen a lo largo de su tramitación se presentarán, de la forma indicada, en el registro general de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, c/ Alcalá, 56. 28071 – Madrid.

3. En las comunicaciones iniciales se indicará, en el apartado “asunto”: “Solicitud de autorización de investigación clínica”. En las posibles comunicaciones sucesivas a la inicial, cuando ya se le haya asignado a la solicitud un número de expediente, se hará referencia al mismo en el encabezamiento de tales comunicaciones, indicándose como “asunto”: “Solicitud de autorización de investigación clínica. Expte. n° XXX/XX/EC”.

Artículo 21. Validación de la solicitud.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo anterior, y notificará al solicitante la admisión a trámite de la solicitud con indicación del procedimiento aplicable, así como del plazo para la notificación de la resolución. *Igualmente, le notificará el número de expediente que le ha sido asignado a su solicitud. En todas las comunicaciones que se realicen entre el promotor y la autoridad sanitaria, deberá figurar en el encabezamiento de los correspondientes escritos, la referencia a este número de expediente.*

2. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos en el apartado anterior, se requerirá al solicitante para que subsane las deficiencias en el plazo máximo de 10 días (*hábiles*), con indicación de que, si así no lo hiciera, se archivará la solicitud previa resolución que se dictará en los términos establecidos en el artículo 42 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico para las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

3. En el plazo de diez días naturales, a contar desde la presentación de la documentación requerida, se notificará al solicitante la admisión a trámite de su solicitud en los términos previstos en el apartado 1 de este artículo o, en su caso, su inadmisión a trámite.

Artículo 22. Procedimiento ordinario

1. La autorización se entenderá concedida si en el plazo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al solicitante siempre y cuando se haya notificado de forma previa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección de los centros participantes en la *investigación*.

En el caso de productos distintos a los de clase III o los implantables o invasivos a largo plazo de las clases IIa o IIb, la autorización se entenderá concedida si en el plazo de 15 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no hubiera comunicado objeciones motivadas al solicitante, siempre y cuando a la solicitud se haya acompañado el dictamen favorable del/ de los correspondiente/s Comité/s Ético/s de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección de los centros participantes en la investigación.

2. En el caso de que se comuniquen objeciones motivadas, el solicitante dispondrá del plazo de 15 días naturales para modificar su solicitud de acuerdo con las objeciones planteadas o, en caso de discrepancia con dichas objeciones, efectuar las alegaciones y presentar los documentos que estime pertinentes en apoyo de su solicitud.

Transcurrido el plazo establecido en el párrafo anterior sin que el solicitante haya modificado la solicitud o presentado alegaciones, se le entenderá desistido de su solicitud (*previa resolución*).

3. A la vista de la modificación propuesta por el solicitante o, en su caso, de sus alegaciones, la Agencia Española del Medicamento emitirá resolución expresa, autorizando o denegando la *investigación*, que deberá ser notificada al solicitante en el plazo de 15 días a contar desde la entrada en su registro general del escrito de modificación o alegaciones.

Artículo 23. Procedimientos especiales

1. Sin perjuicio de lo previsto en el artículo anterior, no podrá iniciarse una *investigación clínica* sin la previa autorización por escrito de la Agencia Española del Medicamento en los siguientes casos:

a) *Investigaciones clínicas* en las que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios haya comunicado objeciones al promotor dentro del plazo establecido en el apartado 1 del artículo anterior.

2. En los casos previstos en el apartado precedente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá resolución expresa que autorice o deniegue la *investigación clínica*, de conformidad con el procedimiento y los plazos previstos en el artículo 22.

Una vez transcurrido el plazo correspondiente sin que se notifique al interesado la resolución, se podrá entender desestimada la solicitud.

Artículo 24. Productos en fase de investigación clínica (PEI)

No aplicable a los productos sanitarios.

Artículo 25.

Modificación de las condiciones de autorización de investigaciones clínicas

1. Cualquier modificación en las condiciones autorizadas para una *investigación clínica* que se considere relevante no podrá llevarse a efecto sin el previo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Sin perjuicio de lo anterior, si la modificación se refiere exclusivamente a documentos específicos que deben ser evaluados *sólo* por el Comité Ético de Investigación Clínica, únicamente se requerirá el dictamen favorable de dicho Comité para su aplicación. Por el contrario, si la modificación se refiere a la documentación que deba ser evaluada únicamente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, solamente se requerirá la autorización de ésta.

Si se dieran circunstancias que pudieran poner en peligro la seguridad de los sujetos, el promotor y el investigador adoptarán las medidas urgentes oportunas para proteger a los sujetos de cualquier riesgo inmediato. El promotor informará lo antes posible tanto a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

como a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados en la investigación de dichas circunstancias y de las medidas adoptadas.

2. Se consideran modificaciones relevantes aquellas que se detallen en las *Instrucciones para la realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo*.

3. La solicitud deberá presentarse por escrito fechada y firmada por el promotor e investigador, ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y ante los Comités Éticos de Investigación Clínica correspondientes. La solicitud se adecuará a lo establecido en las *Instrucciones para la realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo*.

4. El dictamen previo se adoptará conforme al procedimiento establecido en el artículo 18. No obstante:

a) El Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente dispondrá de un plazo máximo de 35 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, para comunicar su dictamen motivado al promotor, y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

b) En las investigaciones multicéntricas se aplicará lo dispuesto en el apartado 5.a) de este artículo.

5. La autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se adoptará conforme al procedimiento establecido en los artículos 21, 22 y 23. No obstante, la autorización se entenderá otorgada si en el plazo de 35 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al solicitante.

NOTA- A la solicitud de autorización de la modificación se acompañará el plan de investigación clínica en el que se haya incluido la modificación propuesta.

Artículo 26.

Suspensión y revocación de la autorización de la investigación clínica

1. La autorización de la *investigación clínica* se suspenderá o revocará, de oficio o a petición justificada del promotor, mediante resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes supuestos:

- a) Si se viola la Ley.
- b) Si se alteran las condiciones de su autorización.
- c) Si no se cumplen los principios éticos recogidos en el artículo 60 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.
- d) Para proteger a los sujetos de la *investigación*.
- e) En defensa de la salud pública.

2. La resolución por la que se suspenda o revoque la autorización de la investigación se adoptará previa instrucción del oportuno procedimiento, con audiencia al interesado que deberá pronunciarse en el plazo de siete días a contar desde la notificación del inicio del procedimiento.

Una vez adoptada la resolución citada en el párrafo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará la decisión adoptada, con expresa indicación de los motivos, a los Comités Éticos de Investigación Clínica participantes, a la Comisión Europea, a las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas y a las autoridades sanitarias de los demás Estados miembros.

3. Las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas, por propia iniciativa o a propuesta del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, podrán resolver la suspensión cautelar de la *investigación clínica* en los casos previstos en el apartado 1, y lo notificarán de inmediato a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la cual, conforme a lo establecido en el apartado 2, resolverá la suspensión o revocación de la autorización de la *investigación* o, en su caso, el levantamiento de la medida cautelar.

Artículo 27. Informe final de la investigación clínica

1. Una vez finalizada la realización de la *investigación clínica*, en el plazo de 90 días, el promotor notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los comités éticos implicados el final de la investigación.

2. En el caso de terminación anticipada, en el plazo de 15 días el promotor remitirá a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados un informe que incluya los datos obtenidos hasta el momento de su conclusión anticipada, así como los motivos de ésta y, en su caso, las medidas adoptadas en relación con los sujetos participantes en la *investigación*.

1. En el plazo de un año desde el final de la *investigación*, el promotor remitirá a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados un resumen del informe final sobre los resultados de la *investigación*.

4. Cuando la duración de la *investigación* sea superior a un año, será necesario además que el promotor remita un informe anual sobre la marcha de la *investigación*.

5. Será aplicable lo dispuesto al respecto en la norma técnica UNE-EN ISO 14155. En el anexo C de dicha norma técnica se recogen recomendaciones adicionales relativas a la estructura y el contenido de los informes finales.

CAPÍTULO V

DEL USO COMPASIVO

Artículo 28. Uso compasivo de *productos sanitarios*

1. Se entiende por uso compasivo de *productos sanitarios* la utilización en pacientes aislados y al margen de una *investigación clínica de productos sanitarios*, incluido el tratamiento con *productos sanitarios* para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización.

2. Para utilizar un *producto sanitario* bajo las condiciones de uso compasivo se requerirá el consentimiento informado del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del Director del Centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. El médico responsable comunicará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios los resultados del tratamiento, así como las sospechas de reacciones adversas que puedan ser debidas a éste.

Artículo 29. Continuación del tratamiento tras la finalización de la *investigación*

Una vez finalizada la investigación, toda continuación del tratamiento con el *producto sanitario* en investigación, en tanto no se autorice el *producto sanitario* para esas condiciones de uso, se regirá por las normas establecidas para el uso compasivo en el artículo anterior.

CAPÍTULO VI

ASPECTOS ECONÓMICOS

Artículo 30. Aspectos económicos de la *investigación clínica*

1. Todos los aspectos económicos relacionados con la *investigación clínica* quedaran reflejados en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar la *investigación*. Esta documentación se pondrá a disposición del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.
2. Las Administraciones Sanitarias competentes para cada Servicio de Salud establecerán los requisitos comunes y condiciones de financiación, así como el modelo de contrato de conformidad con los principios generales de coordinación que acuerde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
3. En el contrato constará el presupuesto inicial de la *investigación* especificando los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en la *investigación*, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos de la *investigación* e investigadores. También constarán los términos y plazos de los pagos, así como cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan las partes.

CAPÍTULO VII

PRODUCTOS SANITARIOS EN INVESTIGACIÓN

Artículo 31. Fabricación.

1. La fabricación de *productos sanitarios sin marcado CE* para su utilización en el ámbito de una *investigación clínica* únicamente podrá realizarse, previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta autorización estará vigente durante el tiempo de realización de la *investigación clínica* en el que se utilicen.
2. El fabricante de un *producto sanitario* en investigación ha de estar autorizado para el ejercicio de su actividad de acuerdo con lo establecido en las disposiciones aplicables al respecto⁴.
4. En todas las fases de la fabricación de un *producto sanitario* en investigación se ha de garantizar el cumplimiento de *los requisitos esenciales del Anexo I de la Directiva de productos sanitarios 93/42/CEE o el Anexo 1 de la Directiva 90/385/CEE*.

Artículo 32. Importación.

1. La importación de *productos sanitarios* en investigación, para su utilización en el ámbito de una *investigación clínica*, únicamente podrá realizarse previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
2. La *empresa importadora* garantizará que el *producto sanitario* ha sido fabricado por un fabricante debidamente autorizado en el país de origen y que cumple con *los requisitos esenciales del Anexo I de la Directiva de productos sanitarios 93/42/CEE o el Anexo 1 de la Directiva 90/385/CEE*, sin perjuicio de la responsabilidad del promotor establecida en el artículo 35 del *Real Decreto 223/2004*.
3. La solicitud de *importación* de *productos sanitarios* en investigación podrá solicitarse en unidad de acto con la solicitud de realización de la *investigación clínica* a la que estén destinados.

⁴ *Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo, Real Decreto 634/1993, de 3 de mayo y Circular 22/97 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, de procedimiento a seguir para la obtención de la licencia previa de entidades e instalaciones de productos sanitarios y de sus accesorios.*

Artículo 33. Etiquetado y *manual de instrucciones*. Muestras.

1. El etiquetado y el *manual de instrucciones* de los *productos sanitarios* en investigación deberán *estar redactados* al menos en la lengua española oficial del Estado y adecuarse a lo establecido en el *Anexo I de la Directiva de productos sanitarios 93/42/CEE o el Anexo 1 de la Directiva 90/385/CEE*.
2. Las muestras de productos sanitarios para ser utilizadas en las *investigaciones clínicas* serán proporcionadas gratuitamente por el promotor. En determinadas situaciones se podrán autorizar otras formas de suministro. Todas las muestras sobrantes serán devueltas al promotor, una vez finalizada la *investigación*.
3. El promotor conservará en el archivo principal de la *investigación* los protocolos de fabricación y control de los lotes de productos fabricados para la *investigación clínica*.

CAPITULO VIII

Consideraciones éticas

Artículo 34. Consideraciones éticas.

1. En todas las *investigaciones clínicas* con *productos sanitarios* que se realicen en España, *deberán tenerse en cuenta todas las disposiciones relativas a la protección de los sujetos establecidas en la Declaración de Helsinki y sus sucesivas modificaciones en cada una de las etapas de las investigaciones, desde la primera reflexión sobre la necesidad y la justificación del estudio hasta la publicación de los resultados (RD 414/96, Anexo X, 2)*.
2. *Igualmente, se tendrá en cuenta lo dispuesto al respecto en la norma técnica UNE-EN ISO 14155-1 con respecto a las consideraciones éticas.*

Artículo 35. Promotor.

Se tendrá en cuenta lo dispuesto al respecto en la norma técnica UNE-EN ISO 14155-1 con respecto a las responsabilidades del promotor.

Artículo 36. Monitor.

Se tendrá en cuenta lo dispuesto al respecto en la norma técnica UNE-EN ISO 14155-1 con respecto a las responsabilidades del monitor.

Artículo 37. Investigador.

Se tendrá en cuenta lo dispuesto al respecto en la norma técnica UNE-EN ISO 14155-1 con respecto a las responsabilidades del investigador.

Artículo 38. Publicaciones.

1. El promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de las *investigaciones clínicas* autorizadas en revistas científicas y con mención al Comité Ético de Investigación Clínica que aprobó el estudio.
2. Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre *productos sanitarios*, dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor por o para su realización y la fuente de financiación.
3. Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en la *investigación*.
4. Los resultados o conclusiones de las *investigaciones clínicas* se comunicarán preferentemente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista procedimientos de eficacia todavía no determinada, ni se exagerará ésta.
5. La publicidad de *productos sanitarios* en investigación queda terminantemente prohibida, tal como se establece en el Real Decreto 1907/1996, de 2 de agosto, sobre publicidad y promoción comercial de productos, actividades o servicios con pretendida finalidad sanitaria, y la Ley 34/1988, de 11 de noviembre, General de Publicidad.

Artículo 39. Archivo de la documentación del ensayo clínico.

Los documentos que constituyen el archivo maestro de una *investigación clínica* deberán conservarse durante *un período de tiempo mínimo de cinco años* (RD 414/96, Anexo VIII: 4).

CAPITULO IX

Inspecciones

Artículo 40. Inspecciones.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias competentes de las Comunidades Autónomas, en el ámbito de sus

competencias, verificarán la aplicación del *Real Decreto 223/2004, de los Reales Decretos 414/1996 y 634/1993 y de la norma técnica UNE-EN ISO 14155*, en las *investigaciones clínicas* que se realicen en España, a través de las correspondientes inspecciones.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios será responsable de la introducción de los datos relativos a inspecciones en la Base de datos europea EUDAMED cuando así se disponga, o en la base de datos europea de investigaciones clínicas con productos sanitarios que pueda crearse.

3. Las inspecciones serán llevadas a cabo por inspectores debidamente cualificados y designados para tal efecto en los lugares relacionados con la realización de las *investigaciones clínicas* y, entre otros, en el centro o centros en los que se lleve a cabo la *investigación*, el lugar de fabricación del *producto sanitario* en investigación, cualquier *empresa de tests o ensayos* utilizada en la *investigación clínica* y/o en las instalaciones del promotor.

4. Tras la inspección se elaborará un informe que se pondrá a disposición de los inspeccionados. También se podrá poner a disposición del Comité Ético de Investigación Clínica implicado y de las autoridades competentes en España y demás Estados miembros de la Unión Europea.

6. Corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recabar la colaboración de las autoridades competentes de otros Estados miembros de la Unión Europea y terceros Estados para la inspección del centro de la *investigación*, instalaciones del promotor o instalaciones del fabricante del *producto sanitario* en investigación establecido fuera del territorio nacional.

CAPITULO X

Comunicaciones

Artículo 41. Bases de datos.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se responsabilizará de la inclusión, *en la Base de datos europea EUDAMED cuando así se disponga, o en la base de datos europea de investigaciones clínicas con productos sanitarios que pueda crearse*, de los datos relativos a las *investigaciones clínicas* que se lleven a cabo en el territorio nacional, de acuerdo con lo establecido en las

Instrucciones para la realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se responsabilizará de mantener actualizada su Base de datos de las *investigaciones clínicas* autorizadas que se lleven a cabo en el territorio nacional. Las Autoridades Competentes de las Comunidades Autónomas tendrán acceso a los datos relativos a las *investigaciones* que se realicen en su ámbito territorial.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pondrá a disposición de los ciudadanos a través de su página web, información referente al título de la *investigación*, promotor, centros implicados, patología y población en estudio de las *investigaciones clínicas* autorizadas.

Se considerará que no existe oposición, por parte del promotor de la *investigación*, a la publicación de los datos antes indicados de las *investigaciones* promovidas por él, siempre que no se haga indicación expresa en su contra en la solicitud de autorización de la *investigación clínica* dirigida a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CAPITULO XI

De la vigilancia de la seguridad de los productos sanitarios en Investigación

Artículo 42. Obligaciones de los investigadores en el registro y comunicación de acontecimientos adversos.

1. El investigador comunicará inmediatamente al promotor todos los acontecimientos adversos graves, salvo cuando se trate de los señalados en el *plan de investigación clínica* o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieran comunicación inmediata. La comunicación inicial irá seguida de comunicaciones escritas pormenorizadas. En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará a los sujetos de la *investigación* mediante un número de código específico para cada uno de ellos.

2. Los acontecimientos adversos y/o los resultados de *tests o ensayos* anómalos calificados en el *plan de investigación clínica* como determinantes para las evaluaciones de seguridad se comunicarán al promotor con arreglo a los requisitos

de comunicación y dentro de los periodos especificados en el *plan de investigación clínica*.

3. En caso de que se haya comunicado un fallecimiento de un sujeto participante en una *investigación clínica*, el investigador proporcionará al promotor y a los Comités Éticos de Investigación Clínica toda la información complementaria que le soliciten.

Artículo 43. Obligaciones del promotor en el registro, evaluación y comunicación de acontecimientos adversos.

1. El promotor mantendrá unos registros detallados de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cuando ésta así lo solicite.

2. El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continúa la seguridad de los *productos sanitarios* en investigación utilizando toda la información a su alcance. Asimismo, debe comunicar sin tardanza a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas donde se realice la *investigación clínica* y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados, cualquier información importante que afecte a la seguridad del *producto sanitario* en investigación. Dicha comunicación se realizará según los criterios que se especifican en los artículos siguientes *y de acuerdo con las condiciones que pudieran establecerse para los productos sanitarios*.

Artículo 44. Notificación expeditiva de casos individuales de acontecimientos adversos a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

1. El promotor notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios *todos los acontecimientos adversos graves (de acuerdo con la definición de la norma EN ISO 14155), tanto si tienen relación con el producto sanitario en investigación como si no la tienen*, tanto si ocurren en España como en otros Estados y tanto si han ocurrido en la *investigación clínica* autorizada como en otras *investigaciones clínicas* o en un contexto de uso diferente, siempre que dichos *productos sanitarios* no se encuentren comercializados en España. Para los productos comercializados, incluyendo el *producto sanitario* utilizado como control, *se tendrán en cuenta los*

requerimientos del sistema europeo de vigilancia de productos sanitarios al objeto de evitar posibles duplicaciones en la notificación.

2. El plazo máximo de notificación será de 15 días naturales a partir del momento en que el promotor haya tenido conocimiento del *acontecimiento adverso grave*. Cuando el *acontecimiento adverso grave* haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, el promotor informará a la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* en el plazo máximo de 7 días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completada, en lo posible, en los 8 días siguientes.
3. Cuando *los acontecimientos adversos* ocurran en un ensayo clínico doble ciego, se deberá desvelar el código de tratamiento de ese paciente concreto a efectos de notificación. Siempre que sea posible, se mantendrá el carácter ciego para el investigador, y para las personas encargadas del análisis e interpretación de los resultados así como de la elaboración de las conclusiones del estudio. En aquellos casos en que se considere que este sistema de notificación pueda interferir con la validez del estudio, podrá acordarse con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios un sistema de notificación específico.
4. *Los acontecimientos adversos* atribuibles a placebo no estarán sujetos a este sistema de notificación individualizada.
5. Las notificaciones se realizarán preferiblemente utilizando el formato *estándar europeo que pueda establecerse, con el fin de adaptarse al sistema de notificación único para todos los Estados Miembros de la UE (en cuanto se apruebe dicho formato, se informará a los sectores implicados)*. Las notificaciones que ocurran en España, tendrán que ser comunicadas en la lengua española oficial del Estado.
6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios *podrá crear* una red de proceso de datos para registrar todos *los acontecimientos adversos inesperados* de un *producto sanitario* en investigación de los cuales tenga conocimiento. Dicha red permitirá, *en el futuro*, además de la recepción de comunicaciones electrónicas, el acceso a tiempo real de las Comunidades Autónomas de *los acontecimientos adversos* que hayan ocurrido en España.

Artículo 45. Notificación expeditiva de casos individuales de *acontecimientos adversos* a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas.

1. El promotor notificará a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas en cuyo territorio se esté realizando *la investigación*, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, *todos los acontecimientos adversos graves, tanto si tienen relación con el producto en investigación como si no la tienen* y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos territoriales. Este plazo máximo será de 7 días cuando se trate de *acontecimientos adversos graves* que produzcan la muerte o amenacen la vida. Para los productos comercializados, incluyendo el *producto sanitario* utilizado como control, *se tendrán en cuenta los requerimientos del sistema europeo de vigilancia de productos sanitarios* al objeto de evitar posibles duplicaciones en la notificación.

2. El promotor notificará cualquier otra información sobre *acontecimientos adversos graves* cuando así lo dispongan las normativas específicas de las Comunidades Autónomas y en cualquier caso, si la información supone un cambio importante *acerca de la* seguridad del producto investigado.

Artículo 46. Notificación expeditiva de casos individuales de *acontecimientos adversos graves* a los Comités Éticos de Investigación Clínica

1. El promotor notificará a los Comités Éticos que hayan autorizado la *investigación clínica*, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todos los *acontecimientos adversos graves* que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos. Este plazo máximo será de 7 días cuando se trate de *acontecimientos adversos graves* que produzcan la muerte o amenacen la vida.

6. El promotor notificará cualquier otra información sobre *acontecimientos adversos graves* cuando así lo disponga el Comité Ético en el momento de autorizar el estudio y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante *acerca de la seguridad* del producto investigado. Los Comités Éticos implicados

podrán establecer que esta información adicional les sea suministrada periódicamente de forma resumida.

Artículo 47. Informes periódicos de seguridad

1. Adicionalmente a la notificación expeditiva, los promotores de *investigaciones clínicas* prepararán un informe periódico en el que se evalúe la seguridad del *producto sanitario* en investigación teniendo en cuenta toda la información disponible.
2. El informe periódico de seguridad se presentará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas correspondientes y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados, anualmente hasta el final de la *investigación* y siempre que lo soliciten las autoridades sanitarias o los Comités Éticos implicados.
3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios determinará el formato del informe periódico de seguridad teniendo en cuenta la normativa europea al respecto. El informe periódico de seguridad no sustituirá a la solicitud de modificaciones a los documentos de la *investigación*, que seguirá su procedimiento específico.
4. Sin perjuicio de la periodicidad señalada para los informes de seguridad, el promotor preparará un informe de evaluación ad hoc siempre que exista un problema de seguridad relevante. Dicho informe se presentará sin tardanza a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas y a los Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento implicados.
7. El informe periódico de seguridad podrá ser una parte del informe anual y final correspondientes o bien ser preparado de forma independiente.

CAPITULO XII

Infracciones

Artículo 48. Infracciones administrativas en materia de *investigaciones clínicas*

Constituirán infracciones administrativas las previstas en el artículo 108 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y serán sancionadas de acuerdo con el 109 de la misma Ley.

Disposición adicional única.

Investigaciones clínicas con productos sanitarios.

Los ensayos clínicos con productos sanitarios se regirán por los principios recogidos en *el Real Decreto 223/2004* en lo que les resulte de aplicación, *de acuerdo con lo dispuesto en la presente Circular.*

Disposición transitoria primera.

Régimen transitorio.

Los procedimientos iniciados con anterioridad a la entrada en vigor *del Real Decreto 223/2004 y los que hayan iniciado su tramitación en un CEIC antes de esa fecha*, se regirán por lo establecido en el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

Disposición transitoria segunda.

Aplicación del Real Decreto 223/2004 al ámbito de los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas.

En tanto no se desarrollen las previsiones contenidas en la disposición adicional segunda de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, en la aplicación *del Real Decreto 223/2004* al ámbito de los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas, se observarán las siguientes normas:

- a) Corresponderá al Ministerio de Sanidad y Consumo la acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica.
- b) El Ministerio de Defensa, a través de la Inspección General de Sanidad de la Defensa, ejercerá las competencias en materia de inspección, recepción de comunicaciones y notificaciones y las demás que *el Real Decreto 223/2004* atribuye a las comunidades autónomas.

Disposición derogatoria única.

Derogación normativa.

Queda derogado el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, sin perjuicio de lo dispuesto en la disposición transitoria primera, así como cualquier otra disposición de igual o inferior rango que se oponga a lo dispuesto en el *Real Decreto 223/2004*.

Disposición final primera.

Título habilitante.

El Real Decreto 223/2004 tiene carácter de legislación sobre productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16ª de la Constitución Española, y se adopta en desarrollo del título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Disposición final segunda.

Facultad de desarrollo.

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo del *Real Decreto 223/2004*, y de las *disposiciones específicas relativas a los productos sanitarios*, conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos y de acuerdo con las orientaciones de la Unión Europea.

Asimismo, se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para la adopción de las normas de buena práctica clínica y las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, de acuerdo con las directrices que adopte la Comisión



Europea. *El Ministerio de Sanidad y Consumo publicará igualmente las Instrucciones para la realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios.*

Disposición final tercera.

Entrada en vigor.

El Real Decreto 223/2004 entrará en vigor el día 1 de mayo de 2004.

Lo dispuesto en esta Circular será aplicable a partir del 1 de mayo de 2004.

Madrid, 28 de Abril de 2004

EL DIRECTOR DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Carlos Lens Cabrera

ANEXO A

DISPOSICIONES BÁSICAS DE APLICACIÓN A

LAS INVESTIGACIONES CLÍNICAS CON PRODUCTOS SANITARIOS

Normativa española⁵

- Ley 25/1990, de 20 de diciembre (BOE 22.12.90), del Medicamento (Título III).
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero (BOE 7.2.2004), por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
- Real Decreto 634/1993, de 3 de mayo (BOE 27.5.93), sobre productos sanitarios implantables activos.
 - Art. 7: Productos de usos especiales.⁶
 - Anexo VI: Declaración relativa a los productos de usos especiales.
 - Anexo VII: Evaluación clínica.⁷
- Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo (BOE 24.4.96), por el que se regulan los productos sanitarios:
 - Capítulo V (art. 19): Investigaciones clínicas.⁸
 - Anexo VIII: Declaración relativa a los productos que tengan una finalidad especial.
 - Anexo X: Evaluación clínica.

⁵ Acceso a estas disposiciones en <http://www.agemed.es/>

⁶ Modificado por el Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico "in vitro" (BOE 30.09.00).

⁷ Modificado por el Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico "in vitro" (BOE 30.09.00).

⁸ Modificado por el Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico "in vitro" (BOE 30.09.00).

Normativa comunitaria⁹

- Directiva 90/385/CEE del Consejo de 20.6.90 (DOCE nº L 189 de 20.7.90), relativa a los productos sanitarios implantables activos:
 - Art. 10.
 - Anexo 6: Declaración relativa a los productos de usos especiales.
 - Anexo 7: Evaluación clínica.
- Directiva 93/42/CEE del Consejo de 14.6.93 (DOCE nº L 169 de 12.7.93), relativa a los productos sanitarios:
 - Art. 15: Investigaciones clínicas.
 - Anexo VIII: Declaración relativa a los productos que tengan una finalidad especial.
 - Anexo X: Evaluación clínica.

Otras disposiciones aplicables

- Norma Europea UNE-EN ISO 14155, Partes 1 y 2, sobre Investigaciones clínicas de productos sanitarios en sujetos humanos. 2003.
- Guideline on Medical Devices MEDDEV.2.7.1 “Evaluation of clinical data: A guide for Manufacturers and Notified Bodies”. 2003.¹⁰
- Declaración de Helsinki de la AMM, de junio de 1964, y todas sus revisiones.

9 Acceso a estas disposiciones en <http://www.agemed.es/>

10 Acceso a estas disposiciones en <http://www.agemed.es/>

ANEXO B

Autorización de investigaciones clínicas

con productos sanitarios

FORMULARIO DE DATOS BÁSICOS DE LA SOLICITUD

I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

I.1. N° EXPTE. (no cumplimentar):

I.2 TÍTULO

I.3 DATOS de IDENTIFICACIÓN de PROMOTOR, MONITOR e INVESTIGADOR

A1. Identificación del PROMOTOR

Nombre:

Dirección:

Teléfono: FAX: e-mail:

A2. Identificación del representante autorizado del promotor en el territorio comunitario (en caso de que el promotor no proceda de la UE) o del representante del promotor aunque éste proceda de la UE

Nombre:

Dirección:

Teléfono: FAX: e-mail:



A3. Identificación de la persona de contacto designada por el promotor a efectos de notificaciones (indicar siempre):

Nombre:

Dirección:

Teléfono:

FAX:

e-mail:

B. Identificación del MONITOR

Nombre:

Dirección:

Teléfono:

FAX:

e-mail:

C. Identificación del INVESTIGADOR principal (de cada uno de los centros españoles)

Nombre:

1.
2.
...

Dirección del centro de trabajo:

1.
2.
...

Teléfono

Fax

E-mail

Teléfono	Fax	E-mail
1.		
2.		
...		

I.4 CENTROS EN LOS QUE SE REALIZARÁ LA INVESTIGACIÓN

Multicéntrico:

SI NO

Multinacional:

SI NO

A. Centros nacionales

Centro nº 1:

- Nombre. Dirección

- Teléfono, Fax, E-mail:

Centro nº 1: - Nombre. Dirección - Teléfono, Fax, E-mail:

Centro nº 2:

...

CEICs debidamente acreditados:

- de los centros:

- otros (indicar datos de los CEICs):

.....

B. Centros EXTRANJEROS (podrá aportarse una relación como Anexo al formulario):

Centro nº 1:

- Nombre del investigador

- Nombre del centro. Dirección

- Teléfono, Fax, E-mail

Centro nº 2

...

I. 5 DURACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Fechas previstas de inicio y finalización:

.....

Duración prevista del periodo de reclutamiento:

.....

Duración del período de seguimiento:

.....

Duración total prevista desde su inicio a su conclusión (años, meses):

.....

I.6 DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO:

Denominación:

Nombre comercial

.....

Nombre genérico

.....

Modelo. Nº modelo (si procede)

.....

Clase:

I

Ila

IIb

III

PSIA

Categoría:

GMDN (Global Medical Device Nomenclature):

Especialidad (no cumplimentar):



Nº de productos afectados / nº pacientes:

En España: /.....
En total: /.....

Ostenta Mercado CE	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
--------------------	---

Si ostenta mercado CE, se trata de investigar una nueva indicación del producto no contemplada en la certificación de mercado CE.
 Descripción breve de la nueva indicación del producto:

Datos de identificación del fabricante del producto (en el caso de que no coincida con la figura del promotor), así como de su representante autorizado en el territorio comunitario, en caso de que el promotor no proceda de la UE (nombre, dirección, teléfono, fax, e-mail)

--

I.7 TIPO DE DISEÑO DEL ESTUDIO

--

DOCUMENTACIÓN QUE ES PRECISO APORTAR DE ACUERDO CON EL ANEXO C DE ESTA CIRCULAR 07/2004 (señálense las páginas del dossier en las que se encuentra la misma)

Pág.

I/ SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN
------------------------------	-------

II/ TASA
----------	-------

III/ FORMULARIO DATOS BÁSICOS SOLICITUD
---	-------

IV/ DATOS DEL PROMOTOR, REPRESENTANTE Y PERSONA DE CONTACTO
---	-------

V/ DICTAMEN FAVORABLE DEL / DE LOS CEIC/s
---	-------

VII/ INFORMACIÓN SOBRE INVESTIGADOR/ES Y CENTRO/S
---	-------

VIII/ INFORMACIÓN SOBRE DURACIÓN de las investigaciones
---	-------

VIII/ DATOS DEL PRODUCTO SANITARIO. MANUAL DEL INVESTIGADOR (en español y copia en idioma original), que debe contener toda la información que se relaciona en el Anexo C y, entre otros:
- ANÁLISIS DE RIESGOS
- ENSAYOS PRECLÍNICOS
- RELACIÓN DE NORMAS TÉCNICAS APLICADAS
- INSTRUCCIONES DE USO. ETIQUETADO.
IX/ PLAN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (en español y copia en idioma original), que debe contener toda la información que se relaciona en el Anexo C y, entre otros:
- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO
- DISEÑO DEL ESTUDIO
- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN
- RELACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS ESPERADOS
- DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
- CONSIDRACIONES SOBRE ARCHIVO
- ANÁLISIS ESTADÍSTICO (JUSTIFICACIÓN TAMAÑO MUESTRAL)
X/ INFORMACIÓN SOBRE INVESTIGACIONES CLÍNICAS PREVIAMENTE REALIZADAS CON EL PRODUCTO O EN CURSO
XII/ INFORMACIÓN SOBRE LA SITUACIÓN REGULATORIA ACTUAL DEL PRODUCTO
XIII/ INFORMACIÓN SOBRE LA SITUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN DE AUTORIZACIÓN EN OTROS PAÍSES (SERÁ DESEABLE, PERO NO OBLIGATORIA, LA APORTACIÓN DE ESTA INFORMACIÓN POR PARTE DEL PROMOTOR)
XIII/ CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS
XIV/ DECLARACIÓN DEL FABRICANTE DEL CUMPLIMIENTO DE REQUISITOS ESENCIALES
XVI/ DECLARACIÓN DEL PROMOTOR DEL CUMPLIMIENTO DE LA REGULACIÓN SOBRE INVESTIGACIONES CLÍNICAS

ANEXO C

DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR PARA SOLICITAR LA AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS CON PRODUCTOS SANITARIOS

I) ESCRITO DE SOLICITUD

Firmado por el promotor y el investigador clínico principal, dirigido al Director de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

II) TASA

Acreditación del pago de la tasa prevista en el artículo 117.1, grupo VIII, epígrafe 8.15, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Nota: No será preciso proceder de nuevo al abono de la tasa en los supuestos de solicitud de ampliación a nuevos centros de una investigación clínica ya autorizada, así como en el caso de modificaciones o enmiendas al plan de investigación clínica.

III) FORMULARIO DE DATOS BÁSICOS DE LA SOLICITUD,

Que se ajustará al modelo previsto en el anexo B de la presente Circular y se remitirá en formato papel, junto al resto de documentos de la solicitud, y electrónicamente al buzón institucional correspondiente a las investigaciones clínicas con productos sanitarios (psinvclinic@agemed.es).

IV) DATOS DE PROMOTOR, REPRESENTANTE Y PERSONA DE CONTACTO DEL PROMOTOR

- *Identificación y datos de contacto del promotor, o de su representante en la UE, si procede, así como, en todos los casos, los datos de la persona de contacto del promotor. En todos los documentos relativos a la investigación deberá figurar siempre un único promotor.*
- *Si el promotor no pertenece a la UE, o bien lo estima oportuno, podrá designar un representante. En estos supuestos, deberá aportar un documento en el que designe a su representante y le otorgue la potestad de firmar en representación suya los documentos relativos a la investigación clínica (este requisito será también aplicable en los supuestos de empresas de un mismo grupo empresarial pero con distinta entidad jurídica, por ejemplo MEDDEV EUROPE y MEDDEV ESPAÑA).*
- *En todos los casos, el promotor deberá facilitar los datos de una persona de contacto a efectos de notificaciones, que podrá ser el propio promotor. En cualquier otro caso, deberá aportar un documento en el que el designe a la persona de contacto*

responsable a efectos de notificaciones, que no podrá firmar en representación suya los documentos relativos a la investigación (solicitud, declaraciones), sino tan sólo podrá encargarse de la tramitación y recepción de las comunicaciones dirigidas al promotor.

- *Cuando exista más de un promotor, necesariamente deberá existir una única entidad de contacto, para que exista un solo interlocutor con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.*

V) *DICTAMEN FAVORABLE DEL / DE LOS COMITÉ/S ÉTICO/S DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA* *correspondientes, debidamente acreditados, así como - información sobre las posibles objeciones, condiciones o indicaciones especiales a tener en cuenta (si las hubo) para la aprobación del protocolo de la investigación comunicadas por el CEIC al promotor.*

En caso de no haberse obtenido todavía el dictamen del Comité Ético correspondiente, indicación de la fecha en que fue solicitado el mismo.

VI) *INFORMACIÓN SOBRE INVESTIGADOR/ES Y CENTRO/S*

1. *Relación de los centros en los que se realizarán las investigaciones, tanto españoles como extranjeros, incluyendo datos de contacto de los mismos (dirección, teléfono, fax, e-mail).*

Nota: Esta información se mantendrá actualizada permanentemente, hasta la fecha de conclusión del estudio.

2. *Nombre, cualificación, cargo y datos de contacto del/ de los investigador/es clínico/s principal/es de los centros españoles y del investigador clínico coordinador si se trata de una investigación multicéntrica.*

3. *CV del / de los investigador/es clínico/s principal/es de los centros españoles, en el que se acredite suficiente experiencia en la tecnología relacionada con el producto en investigación.*

4. *Nombre del / de los investigador/es colaboradores de los centros españoles.*

5. *Compromiso del / de los investigadores principal y colaboradores.*

VII) *INFORMACIÓN SOBRE DURACIÓN* *de las investigaciones:*

- *Fechas previstas de inicio y conclusión de las investigaciones*

- *Duración del período de seguimiento, debidamente justificada.*

- *Duración prevista del período de reclutamiento de sujetos participantes en la investigación.*

VIII) *DATOS DEL PRODUCTO SANITARIO. MANUAL DEL INVESTIGADOR* *(en la lengua española oficial del Estado, además de copia en su idioma original).*

I. Datos que permitan identificar el producto de que se trate:

(a) *Nombre comercial. (b) Nombre genérico.*

(c) *Modelo. Número del modelo (si procede).*

(d) *Clasificación.*

(e) *GMDN (Global Medical Device Nomenclature).*

II. Otros datos del producto:

1. *Descripción general del producto, incluyendo relación de los accesorios, principios de operación y diagramas de bloque o de flujo de los componentes mayores, junto a una breve descripción de otros productos diseñados para ser usados en combinación con el propósito de la investigación.*
2. *Descripción y justificación de la nueva indicación en investigación del producto, en el caso de que éste ostente marcado CE.*
3. *Identificación de las características del diseño que lo diferencian de un producto similar con marcado CE (si es aplicable al caso).*
4. *Detalles de cualquier característica del producto que sea nueva o que no haya sido testada incluyendo, cuando sea aplicable, función y principios de operación.*
5. *Resumen de la experiencia con productos similares del mismo fabricante, incluyendo período de tiempo que llevan en el mercado y una evaluación de los problemas relacionados con las prestaciones del producto, reclamaciones y acciones llevadas a cabo para abordarlos.*
6. *ANÁLISIS RIESGO-BENEFICIO que incluya identificación de los peligros y los posibles riesgos asociados con la fabricación (incluyendo factores relacionados con la elección del producto, elección de materiales, software) y con la utilización del producto, junto con una descripción de las acciones que se han llevado a cabo con el fin de minimizar o eliminar los riesgos identificados. A este respecto puede aplicarse la norma técnica UNE-EN 14971, que es la norma específica para la aplicación de la gestión de riesgos a los productos sanitarios.*
7. *Resumen y análisis de los ENSAYOS PRECLÍNICOS y datos de experimentación, incluyendo los resultados de los cálculos de diseño, ensayos mecánicos, ensayos eléctricos, ensayos de validación de software, ensayos de seguridad y cualquier ensayo de funcionamiento y seguridad en animales. Indicación de las normas técnicas o los procedimientos internos del fabricante que se han seguido para llevar a cabo cada una de las pruebas mencionadas.*
8. *Descripción de los materiales que entren en contacto con el cuerpo, justificación acerca de por qué se han elegido tales materiales e indicación de qué normas técnicas les son aplicables.*
9. *Descripción acerca de cómo se ha abordado lo referente a la seguridad biológica y la biocompatibilidad, incluyendo identificación de los peligros y riesgos asociados con la utilización del producto y como se han tratado éstos.*
10. *Identificación de los posibles componentes farmacológicos del producto, con descripción de sus indicaciones y experiencia previa con el uso de esta sustancia.*
Nota: En estos supuestos, se solicitará informe a la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que podrá solicitar al promotor la información adicional que estime conveniente para poder emitir dicho informe.
11. *Dibujos de diseño y diagramas de circuitos, incluyendo materiales y biomateriales, junto con una descripción y las explicaciones necesarias para su comprensión.*
12. *Descripción del software, “logic and constraints” (si es aplicable al caso).*
13. *Métodos de esterilización y validación (método, justificación, norma aplicable, posibles residuos –si ETO-).*
14. *Identificación de tejidos de origen animal incorporados al producto, junto con información sobre la fuente y recogida de forma previa a la fabricación y detalles respecto a la validación de los procedimientos de fabricación empleados para la reducción o inactivación de agentes no convencionales.*

15. *Identificación de las posibles condiciones especiales de fabricación que se hayan requerido y, en este caso, cómo se han cumplido tales requisitos.*
16. *RELACIÓN DE NORMAS TÉCNICAS que han sido total o parcialmente aplicadas, y en este último caso, descripción de las soluciones adoptadas para cumplir los requisitos esenciales de la correspondiente Directiva.*
17. *INSTRUCCIONES DE USO Y ETIQUETADO del producto, que deberán figurar, al menos, en la lengua española oficial del Estado y adecuarse a lo establecido en el Anexo I de las Directivas de productos sanitarios 93/42/CEE o 90/385/CEE.*
18. *Condiciones establecidas por el fabricante para la recuperación del producto (si fuera aplicable: Por ejemplo, productos implantables, de uso múltiple) y la consiguiente prevención de usos no autorizados.*

IX) *PLAN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA¹¹, redactado en la lengua española oficial del Estado,(además de copia del plan en su idioma original) que debe incluir los siguientes apartados básicos:*

- 1º *Resumen.*
- 2º *Índice.*
- 3º *Información general.*
- 4º *Datos sobre fabricación y evaluación preclínica del producto, habitualmente incluidos en el Manual del Investigador, de acuerdo con lo establecido en el apartado G de este anexo.*
- 5º ***JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.***
 - *Para determinar la justificación y el diseño óptimo de una investigación clínica, debe efectuarse y documentarse una revisión objetiva de los datos e información médicos y científicos publicados y no publicados pero disponibles. El procedimiento propuesto para esta revisión de la literatura se encuentra en el anexo A de la norma técnica UNE-EN ISO 14155-1.*
 - *La decisión de emprender una investigación clínica con un producto sanitario requiere que los riesgos residuales se comparen con los beneficios esperados de la investigación clínica. A este respecto puede aplicarse la norma técnica UNE-EN 14971, que es la norma específica para la aplicación de la gestión de riesgos a los productos sanitarios.*
- 6º *Tipo de investigación clínica y DISEÑO de la misma. Indicar si se va a contar con un grupo control de pacientes (incluyendo su justificación), cómo va a tenerse en cuenta el sesgo del curso natural de la enfermedad o de tratamientos concomitantes, etc.*
- 7º *Selección de sujetos. Criterios para la selección. Población diana. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN. Criterios para la retirada del estudio.*
- 8º *Descripción del tratamiento o procedimiento de utilización del producto sanitario, según proceda.*
- 9º *Desarrollo de la investigación clínica y evaluación de la respuesta.*
- 10º *Acontecimientos adversos. Relación exhaustiva de los ACONTECIMIENTOS ADVERSOS ESPERADOS. Descripción del procedimiento para el registro y la notificación de los acontecimientos adversos graves a la autoridad sanitaria.*

¹¹ Para su elaboración, se tendrá en cuenta lo dispuesto en la norma técnica EN ISO 14155-2.

11º *Aspectos éticos. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE (que incluye tanto la hoja de información al paciente como el documento de consentimiento propiamente dicho).*

12º *Consideraciones prácticas (condiciones y período fijado para la conservación de la documentación del estudio, etc.)*

13º **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**, incluyendo:

- *Descripción y justificación del diseño estadístico, metodología y análisis estadístico de los datos.*
- *Hipótesis de partida*
- *Descripción de los objetivos (endpoints) fijados para demostrar la seguridad y las prestaciones y los datos registrados para alcanzar dichos objetivos, método para efectuar el seguimiento de los sujetos, la evaluación y la monitorización de los pacientes durante la investigación.*
- **JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL**
- *Descripción del tratamiento estadístico de los resultados.*

X) INFORMACIÓN SOBRE INVESTIGACIONES CLÍNICAS PREVIAMENTE REALIZADAS CON EL PRODUCTO O EN CURSO

Se facilitará información lo más actualizada posible acerca de investigaciones previamente llevadas a cabo con el producto, y ya concluidas, así como acerca de otras investigaciones en curso en la actualidad.

XI) INFORMACIÓN SOBRE LA SITUACIÓN REGULATORIA ACTUAL DEL PRODUCTO

Se facilitará información lo más actualizada posible acerca de la situación del producto: En vías de obtención del mercado CE, aprobado por la FDA, por otros países de fuera de la UE, etc.

XII) INFORMACIÓN SOBRE LA SITUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN DE AUTORIZACIÓN EN OTROS PAÍSES

SERÁ DESEABLE, PERO NO OBLIGATORIA, LA APORTACIÓN DE ESTA INFORMACIÓN POR PARTE DEL PROMOTOR.

Se facilitará información lo más actualizada posible acerca de la situación de la tramitación de la autorización en el resto de países participantes en la investigación, indicando

- *Los países en los que se ha autorizado el estudio, y en qué fecha, especificando los casos en que ha sido por silencio positivo.*
- *Los países en los que se ha autorizado el estudio, con enmiendas, indicando el contenido de éstas.*
- *Los países en los que se ha denegado el estudio, indicando las razones para la denegación.*
- *Los países a los que se ha presentado la solicitud de autorización y la están evaluando.*

XIII) CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

XIV) DECLARACIÓN DEL FABRICANTE DEL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS ESENCIALES

Declaración del fabricante de que el producto de que se trate cumple los requisitos esenciales del Anexo I de la Directiva correspondiente, a excepción de los aspectos objeto de la investigación y, por lo que respecta a estos últimos, afirmación de que se han tomado todas las precauciones necesarias para proteger la salud y seguridad del paciente. Esta declaración se ajustará al modelo previsto en el anexo 2 de la presente Circular.

XV) DECLARACIÓN DEL PROMOTOR RELATIVA A LOS PRODUCTOS DESTINADOS A INVESTIGACIONES CLÍNICAS

Declaración del promotor de que el producto sanitario en investigación es conforme con lo dispuesto en el Anexo VIII de la Directiva 93/42/CEE y del Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo, relativos a los productos sanitarios, por lo cual la presente declaración comprende todos los elementos especificados en dichos anexos. Esta declaración se ajustará al modelo previsto en el anexo 3 de la presente Circular.

Nota: En el caso de los productos sanitarios implantables activos, la declaración del promotor de que el producto sanitario en investigación es conforme con lo dispuesto en el Anexo 6 de la Directiva 90/385/CEE y el Anexo VI del Real Decreto 634/1993, de 3 de mayo, relativos a los productos sanitarios implantables activos.

Anexo 1

DECLARACIÓN DEL FABRICANTE

DEL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS ESENCIALES

D., director de la empresa
....., domiciliada en
....., en
relación con la investigación clínica del producto
.....
.....

DECLARO que el producto sanitario
..... cumple los requisitos esenciales
del Anexo I de la Directiva
....., a
excepción de los aspectos objeto de la investigación y, por lo que respecta a estos
últimos, DECLARO que se han tomado todas las precauciones necesarias para
proteger la salud y seguridad del paciente.

Lugar y fecha:

Identificación y firma

Anexo 2

DECLARACIÓN DEL PROMOTOR RELATIVA A LOS
PRODUCTOS DESTINADOS A INVESTIGACIONES CLÍNICAS¹²

D., como promotor (o su representante)
de la empresa, domiciliada en
....., en
relación con la investigación clínica del producto
.....
.....

Declaro que el **producto sanitario** indicado anteriormente es conforme con:

1. Lo dispuesto en el Anexo VIII del Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo y de la Directiva 93/42/CEE, relativos a los productos, por lo cual la presente declaración comprende todos los elementos especificados en dichos Anexos.

Identificación y firma del promotor o su representante.

Declaro que el **producto sanitario implantable activo** indicado anteriormente es conforme con:

2. Lo dispuesto en el Anexo VI del Real Decreto 634/1993, de 3 de mayo y el Anexo 6 de la Directiva 90/385/CEE, relativos a los productos sanitarios implantables activos, por lo cual la presente declaración comprende todos los elementos especificados en dichos Anexos.

Identificación y firma del promotor o su representante.

¹² Sólo se cumplimentará una de las dos declaraciones, dependiendo de la legislación que sea aplicable al producto en investigación.